

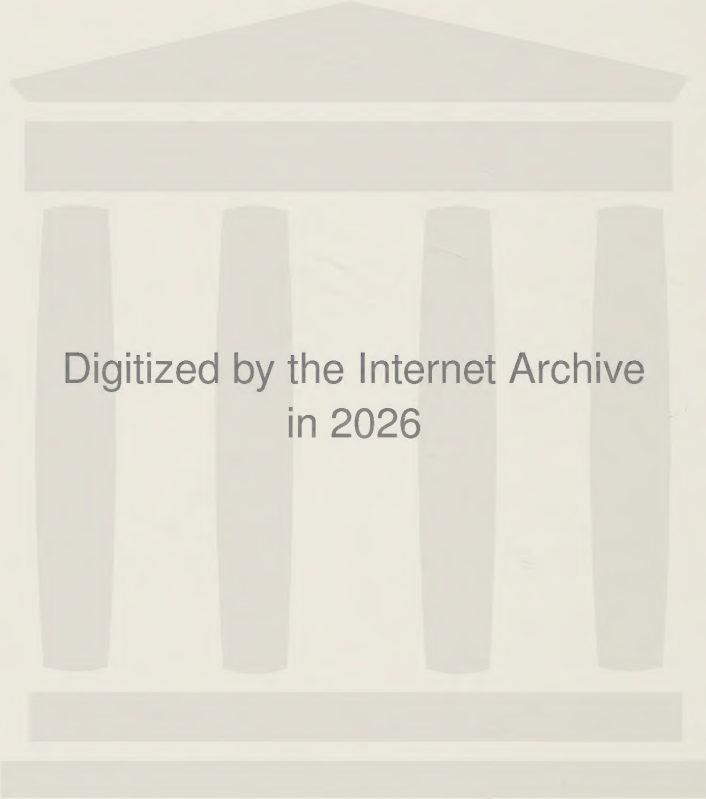
Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwieglk

Serumlipide bei Nierenkrankheiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Harald Nitz
aus München

Jahr 1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554601_0014

Aus der 1. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. H. Schwiegk

Serumlipide bei Nierenkrankheiten

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Harald Nitz
aus München

Jahr 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Priv. Doz. Dr. P. SCHWANDT
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. W. SPANN
Tag der mündlichen Prüfung:	3. Juli 1973

Die vorliegende Arbeit wurde unter Leitung von
Herrn Priv.Doz. Dr. med. P. SCHWANDT in der Zeit
von März 1968 bis April 1973
an der I. Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor Prof. Dr. med. H. SCHWIEGK) durchgeführt.

Für die Überlassung des Themas und die vielseitigen
Anregungen, sowie die Möglichkeit zur Einsichtnahme
von Literatur, bedanke ich mich bei Herrn Priv.Doz.
Dr. med. P. SCHWANDT .

Inhaltsverzeichnis

Seite

A.	Einleitung	1
B.	Fragestellung	2
C.	Einteilung der renalen Hyperlipidämien	3
I.	Nephrotisches Syndrom ohne Nierenfunktionseinschränkung	3
1.	Zusammenstellung der Erkrankungen mit Nephrotischem Syndrom	3
2.	Beziehungen zwischen Schweregrad der Erkrankung und Lipidmuster	7
a.	bei der Lipoidnephrose	7
b.	bei der Glomerulonephritis	8
c.	bei der diabetischen Glomerulosklerose	15
3.	Theorien über Ätiologie und Pathogenese der Serumlipidveränderungen beim Nephrotischen Syndrom	18
4.	Diagnosestellung und therapeutische Konsequenzen	20
II.	Niereninsuffizienz	
1.	Serumlipide bei klinischen Untersuchungen	22
2.	Serumlipide bei Dialysepatienten bzw. Serumlipidänderungen während der Dialyse	25
3.	Theorien über die Ätiologie der Serumlipidveränderungen bei der Niereninsuffizienz	27
III.	Sonderformen	31
1.	der Lupus erythematodes disseminatus	31
2.	die Nierenamyloidose	34
3.	die Schwangerschaftsnephropathie	35

	Seite
D. Arterioskleroserisiko und Arteriosklerosehäufigkeit	37
E. Behandlungsmaßnahmen der renalen Hyperlipoproteinämien	39
I. Allgemein	39
II. Spezielle Behandlung der Grundkrankheit	39
III. Spezielle lipidsenkende Behandlung	43
1. Diät	43
2. Medikamente	44
F. Zusammenfassung	45

A. EINLEITUNG

Erhöhte Lipidkonzentrationen im Serum stellen einen durch zahlreiche epidemiologische Untersuchungen gesicherten Risikofaktor für die Arteriosklerose und ihre Komplikationen dar.

Man unterscheidet die primären familiären Hyperlipoproteinämien von den sekundären Formen, die im Verlauf zahlreicher Grunderkrankungen auftreten. Charakteristisch für die sekundären Hyperlipidämien ist sowohl die enge Beziehung zum Schweregrad der Grundkrankheit als auch die Tatsache, daß sie mit Beseitigung der Primärerkrankung vollständig verschwinden.

Ein typisches Beispiel dafür ist die Hypercholesterinämie bei Hypothyreose, wo die mit der Substitution parallel verlaufende Normalisierung des Serum-Cholesterinspiegels geradezu als Gradmesser für erfolgreiche Behandlung verwendet werden kann.

Wesentlich komplizierter liegen die Dinge bei den Nierenerkrankungen: zum einen finden sich bei den verschiedenen Formen und Verlaufsstadien sehr unterschiedliche Konstellationen der einzelnen Lipidfraktionen. Zum weiteren ist die Grundkrankheit in vielen Fällen nicht zu beseitigen. Und zum dritten verlangt die durch Dauerdialyse oder Nierentransplantation verlängerte Lebenserwartung chronisch Nierenkranker eine möglichst effektive Arterioskleroseprophylaxe, die jedoch durch eine spezielle Nierendiät und das Ausmaß der Nierenfunktionseinschränkung kompliziert wird.

B. FRAGESTELLUNG

Aus den genannten Gründen erscheint es notwendig, die Fülle der sich zum Teil widersprechenden Literatur zu sichten, um bei den verschiedenen Nierenerkrankungen zu einem einheitlichen Bild über die jeweiligen Lipidkonzentrationen im Serum zu kommen und nach Möglichkeit auch den Einfluß der Verlaufsstadien mit zu berücksichtigen.

Darüberhinaus soll versucht werden, die sich daraus jeweils ergebenden Konsequenzen, bezogen auf die Therapie, zusammenzustellen.

C. EINTEILUNG DER RENALEN HYPERLIPIDÄMIEN

I. Nephrotisches Syndrom (n.S.) ohne Einschränkung der Nierenfunktion.

1. Vorkommen bei:

- a.) Lipoidnephrose
(idiopathisches n.S.,
reine oder genuine Lipoidnephrose)
- b.) Glomerulonephritis
membranöse, lobuläre, proliferative
 - akute
 - subakute
 - chronische
- c.) Akute und chronische Infekte
 - Lues
 - Tuberkulose
 - Malaria
 - Subakute bakterielle Endokarditis
- d.) Stoffwechselerkrankungen
 - Diabetische Glomerulosklerose
 - Schwangerschaftsnephropathie
 - Multiples Myelom
 - Amyloidose

e.) Kollagenerkrankungen

Lupus erythematodes disseminatus
Periarteriitis
Dermatomyositis

f.) Zirkulationsstörungen

Thrombose der v. cava und v. renalis
Konstriktive Perikarditis
Herzinsuffizienz

g.) Akute und chronische Vergiftungen

(eventuell toxisch-allergisch) durch
organische bzw. anorganische Hg-Verbindungen
Gold
Toxicodendrum quercifolium
Tridione und Methadione
Penicillamine
Aminonucleoside
Schnakenstiche

h.) Verschiedenes

Familiäre Nephrose
Nierentransplantation
Sichelzellenanämie
Morbus Hodgkin
Pollenüberempfindlichkeit

Es können also eine Reihe verschiedener Noxen ursächlich mit dem Entstehen eines n.S. in Zusammenhang gebracht werden. Das Spektrum reicht von definierten chemischen Substanzen über bakterielle Krankheitserreger bis hin zu malignen Tumoren.

Bei der Lipoidnephrose ist bis heute die Frage offen geblieben, ob es sich um eine eigenständige Erkrankung handelt oder ob hier die nephrotische Verlaufsform einer chronischen Glomerulonephritis (membranöse Glomerulonephritis) vorliegt.

Es konnte lediglich übereinstimmend festgestellt werden, daß die Lipoidnephrose vorwiegend eine Erkrankung des Kindesalters ist, familiär gehäuft auftritt und bevorzugt Knaben erkranken.

Als häufigste Grundkrankheit beim n.S. im Erwachsenenalter sind die Glomerulonephritis nach Streptokokkeninfektion oder aus unbekannter Ursache anzusehen. Ihre Häufigkeit liegt zwischen 2/3 und 3/4 der Fälle. Nach einer Sammelstatistik von BLACK (1964), wobei morphologische Kriterien der Glomerula berücksichtigt wurden, zeigte sich, daß innerhalb dieser Gruppe 22% der Krankheitsfälle auf grund anderer, nicht primär glomerulärer pathologischer Befunde entstehen (57).

	Zahl d. Pat.	in %
Membranöse Glomerulonephritis	57	42
Proliferative Glomerulonephritis	28	21
Membranöse und proliferative GN	13	10
Chronisch (obliterierende) GN	7	5
Minimale oder keine glom. Veränderung	29	22
	134	100

Unabhängig von der Ätiologie zeigen sich an den Glomerula Veränderungen der Basalmembran im Sinne von Verminderung oder Schwund der Deckzellen, so daß Eiweiß in den Primärharn gelangt. Das Ausmaß der Proteinurie steht aber nicht in

Beziehung zur Schwere und Natur der strukturellen Veränderungen. Jedoch nimmt die Häufigkeit von der überwiegend membranösen Form über die lobuläre bis hin zur proliferativen Glomerulonephritis ab, während umgekehrt hier die Einschränkung der glomerulären Filtration und die Hypertonie in den Vordergrund rücken.

Beim Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung können Struktur und Funktion der Glomerula dermaßen verändert werden, daß sowohl klinisch als auch funktionell das Bild einer chronischen Glomerulonephritis mit den typischen Zeichen eines n.S. entsteht.

Bezogen auf die Ätiologie diskutiert man einerseits, daß die Glomerulosklerose eine Komplikation des Diabetes selbst sei, als Folge von Insulinmangel und der sich daraus ergebenden Stoffwechselstörung.

Andererseits soll es sich um eine Bereitschaft der Gefäße für die typischen Veränderungen handeln, unabhängig vom Grad der metabolischen Schädigung.

2. Beziehungen zwischen Schweregrad der Erkrankung und Lipidmuster.

a.) bei der Lipoidnephrose

Zu Beginn der Erkrankung und nur mäßig ausgeprägtem n.S. sind lediglich Cholesterin und Phospholipide vermehrt, während sich bei den Triglyceriden noch keine Veränderungen zeigen. Das Verhältnis freies Cholesterin : Gesamtcholesterin ist erhöht (26).

Beim ausgeprägten Krankheitsbild sind alle Fraktionen hoch. So fand JENSEN (26) bei 10 Patienten mit Lipoidnephrose und noch normalen Triglycerid-Spiegeln einen durchschnittlichen Proteinverlust von 7,5 g/24h, 13 Patienten mit Triglycerid-erhöhung hatten 10,0 g Eiweiß im 24h-Urin.

Er kam deshalb zu dem Schluß, daß nur in ausgesprochen schweren Fällen ein Ansteigen von Cholesterin und Phospholipiden sekundär sein kann gegenüber dem erhöhten Triglycerid-spiegel.

Durchschnittliche Cholesterinwerte bei Untersuchungen einiger Autoren an Patienten mit Lipoidnephrose.

(Angaben in mg%)

Autor	Cholesterin	Patienten
HOPPER (24)	613	31
JENSEN (26)	559	29
LAMY (34)	500	63
ROBBINS (54)	904	7

b.) bei der Glomerulonephritis

Das Cholesterin

Im Serum liegt das Cholesterin in Form von verestertem (ca. 70%) und freiem Cholesterin vor.

Beim n.S. ist das freie Cholesterin in direkter Korrelation zum Gesamtcholesterin erhöht, wobei sich ein größerer Anteil an freiem Cholesterin finden läßt, wenn das Serum trüb erscheint (4). Auch der Umsatz von freiem Cholesterin ist im Nephrotiker-Serum signifikant erhöht (42).

Eine grundsätzliche Cholesterinzunahme beim n.S. konnte JENSEN (26) nicht feststellen, da von 20 Patienten mit sekundärem n.S. 5 Kranke einen normalen Cholesterin-Spiegel hatten, während bei den restlichen 15 Untersuchungspersonen schon das Cholesterin vermehrt war.

Auch bezogen auf das Verhältnis unverestertes Cholesterin zu Gesamtcholesterin, das er bei 8 Patienten angab, fand sich keine Übereinstimmung zu Ergebnissen anderer Autoren. Nur in 5 der Fälle lag der Wert über demjenigen der Kontrollpersonen.

Zu ähnlichen Ergebnissen kam BAXTER (4), der bei leichter Erkrankung gar keine bzw. nur geringgradig erhöhte Cholesterin-Spiegel fand.

Die Phospholipide

Beim n.S. sind die Phospholipide vermehrt (26,48), jedoch in geringerem Maße als das Cholesterin (4).

Zwischen diesen beiden Lipidfraktionen besteht ein linearer Zusammenhang, der sich in der Formel:

$$\text{Phospholipide (mg\%)} = 0,43 \times \text{Cholesterin} + 70$$

ausdrücken läßt (53).

Ebenso läßt sich eine direkte Korrelation zu den Gesamtlipiden herstellen (69).

Andererseits mußte BAXTER (4) nach seinen Untersuchungen feststellen, daß bei einer allgemeinen Lipidvermehrung das Verhältnis Cholesterin zu Phospholipiden größer war als im Normalserum, wobei es am größten erschien bei extremen Cholesterinwerten. Darüberhinaus sah er einen wenn auch inkonstanten Zusammenhang zur Trübung des Serums.

Die Triglyceride

Eine Vermehrung der Neutralfette beim n.S., vor allem im fortgeschrittenen Stadium, sind ein häufiger Befund (11,48, 49). Sie wird begleitet von einer Zunahme der Phospholipide und des Cholesterins.

Der Einfluß auf die Lakteszenz des Nephrotiker-Serums ist unbestritten. BAXTER (4) stellte fest, wenn der Triglycerid-Spiegel den Wert von 200 mg% überschreitet, tritt die Trübung auf.

Die freien Fettsäuren (FFS)

Die freien Fettsäuren sind im Nephrotiker-Serum vermindert (14,53), ihre Umsatzrate ist jedoch gegenüber gesunden Kontrollpersonen nicht erniedrigt. Folglich muß ein größerer Anteil an FFS umgesetzt werden (8).

Tatsächlich konnte in Versuchen gezeigt werden, daß die "fractional turnover rate" bei Patienten mit einem nephrotischen Syndrom erhöht ist (8).

Andererseits war es SHAFRIR (61), der keinen Unterschied bei seinen Messungen und Vergleichen zwischen Patienten mit n.S. und Gesunden in Bezug auf die Größe der FFS feststellen konnte. Auffällig war jedoch, daß der Prozentsatz von FFS, gebunden an Albumine, im Nephrotiker-Serum geringer war. Es gelang ihm weiterhin zu zeigen, daß als Alternativakzeptor die Lipoproteine fungieren. Zwischen Albuminen und Lipoproteinen besteht gewissermaßen eine Konkurrenz für die Bindungs- und Transportfähigkeit, denn der Prozentsatz der FFS, gebunden an Albumine, ist entsprechend niedriger, je höher die Lipid-, bzw. je niedriger die Albuminkonzentration ist.

Die Lipoproteine (LP)

Im Verlauf der Ausbildung des n.S. findet sich eine starke relative und wohl auch absolute Zunahme der beta-Lipoproteine bei entsprechender Abnahme der alpha-Lipoproteine. Es kommt deshalb zu einem beträchtlichen Überwiegen der LP mit hohem Molekulargewicht und niedrigem spezifischen Gewicht (50). GITLIN (19) fand eine Anreicherung von LP niedriger Dichte und einer Flotation von S_f 10-200, während die Konzentration der S_f 3-9 und der alpha-LP gesenkt oder zumindest normal erscheint. Eine Zunahme der LP mit S_f 10-20 stellte LEWIS (35) fest, und GOFMAN (20) dah bei seinen Untersuchungen alle Gruppen der LP (S_f 0-400) erhöht. BAXTER (4) kam zu dem Ergebnis, daß bei einem schweren n.S. mit ausgeprägter Hypalbuminämie vor allem die "very low density lipoproteins" vermehrt sind. Diese stellen die Haupttransportform der "endogenen", d.h. im Organismus synthetisierten, Plasma-triglyceride dar.

Serumlipide bei klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen

klinisch

Autor	Zahl d. Pat.	Chol. mg %	TG mg %	Pho. mg %	FFS Äq/l
ALBERT (1)	1	510			
BAXTER (4)	44	547	753	457	
GITLIN (19)	6	510			
JENSEN (26)	8	357			
KLAHR (31)	13	412	233	438	
McKENZIE(42)	7	698	502		
NYE (46)	16	494			
PABST (47)	17	425			
PETZOLD (50)	10	627		421	
BOLZANO (9)	10	475	262		515
REUBI (53)	10				495
SHAFRIR (61)	12				505
ZEYER (73)	16				448

tierexperimentell

Wird Versuchstieren das Aminonucleosid des Puromycins mehrere Tage lang subcutan infundiert, so entwickelt sich ein n.S., dem des Menschen sehr gut vergleichbar, mit ausgeprägter Proteinurie, Hypoproteinämie und Hyperlipidämie.

Einen Anstieg der Lipidfraktionen Gesamtcholesterin, Phospho-

lipide und Triglyceride stellte EDWARDS (14) bei der experimentellen Nephrose der Ratte fest. Ebenso sah er eine Zunahme der alpha- und beta-LP, während die Konzentration der FFS abfiel. Die Leber nahm an Gewicht zu, und aufgrund elektronenmikroskopischer Befunde vermutete er eine gesteigerte hepatische Synthese. GALLI (18) zeigte in einer Verlaufskurve bei der Aminonucleosid-Nephrose eine rasche Zunahme der Phospholipide in Abhängigkeit zu einer selektiven Lecithinvermehrung innerhalb der ersten 15 Tage post infusionem. Danach folgt eine Phase des langsameren Anstiegs bis zum 22. Tag in Korrelation zu einer Erhöhung der Gesamtlipide, Triglyceride und alpha-LP.

Praktisch gleichzeitig setzten bei den Versuchen von DUBACH (13) die Proteinurie und Hypoproteinämie ein. Erst danach erfolgte der Cholesterinanstieg. Dies allein genüge jedoch nicht, wie er kritisch meinte, einen zwingenden ursächlichen Zusammenhang zwischen Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie zu sehen.

Im Gegensatz dazu stehen Untersuchungsergebnisse von HEYMAN et al. (23), die bereits die Erhöhung der Gesamtlipide und des Cholesterins sahen als der Serum-Eiweiß-Spiegel noch normal war.

Bei den an Hunden durchgeführten Versuchen von YAMAUCHI (72) kam er zu den selben Ergebnissen, wie ehemals bei der menschlichen Nephrose. Trotz Proteinurie und erniedrigtem Serumalbumin war kein Cholesterinanstieg nachweisbar.

Lipidmuster

Zunächst einmal ließe sich ganz grob folgendes Lipidmuster aufstellen:

Im Anfangsstadium des n.S., oder wenn es noch nicht allzu ausgeprägt ist, sind Cholesterinvermehrungen festzustellen. Diese werden begleitet von einer Zunahme der Phospholipide. Zum jetzigen Zeitpunkt ist der Triglycerid-Spiegel noch unverändert normal. Auch die Werte der FFS zeigen keine Veränderungen.

Bei längerem Fortbestehen der Krankheit und wenn klinische Symptome vorhanden sind, steigen nun auch die Triglyceride. Das Serum wird trüb, und zwar um so mehr, je größer der Triglyceridanstieg ist.

Die Werte für die FFS bleiben auch in dieser Phase unverändert, können aber auch geringgradig zurückgehen.

Dieser Verlauf drückt sich noch mehr in typischen Verschiebungen bei den Lipoproteinen aus:

Während zu Beginn der Erkrankung lediglich die beta-LP vermehrt sind, zeigen die alpha-LP eine geringe Verminderung. Bei längerer Dauer und zunehmender Schwere des n.S. kommt es zu einem Ansteigen der prä-beta-LP und der Chylomikronen.

Wie bereits vorher gezeigt, sind die Untersuchungsergebnisse, vor allem das Cholesterin betreffend, nicht nur nicht einheitlich, sondern sogar widersprechend. Auch bei den anderen Lipidfraktionen ergaben sich Differenzen. Eine weitgehende Übereinstimmung zeigte sich erst bei den Lipoproteinen, auch bezogen auf den Krankheitsverlauf.

Aus diesem Grund sollte, wenn von Serumlipidveränderungen beim n.S. gesprochen wird, der Ausdruck "Hyperlipoproteinämie" verwendet werden (26).

Die Glomerulonephritis ist die häufigste Nierenerkrankung in deren Folge die Symptomenkombination eines n.S. auftreten kann. Vorkommen kann sie grundsätzlich in jedem Lebensalter, doch werden hauptsächlich Erwachsene betroffen sein. Eine Bevorzugung des einen oder anderen Geschlechts besteht nicht. Familiäre Häufung wird beobachtet, ist jedoch nicht obligat.

Damit steht das sekundäre nephrotische Syndrom bei der Glomerulonephritis deutlich im Gegensatz zu dem idiopathischen bei der Lipoidnephrose. Diese ist vornehmlich eine Erkrankung des Kindesalters, betroffen werden hauptsächlich Knaben, und eine familiäre Häufung ist offensichtlich.

Da die Hypercholesterinämie das am längsten bekannte Symptom beim nephrotischen Syndrom ist, und auch die Bestimmung verhältnismäßig einfach ist, wurde der Serum-Cholesterinspiegel als Kriterium für die Schwere der Erkrankung, den Verlauf bzw. die Prognose herangezogen.

Bestimmt wird üblicherweise der Wert für das Gesamtcholesterin.

Betrachtet man die Veränderungen der verschiedenen Lipidfraktionen im einzelnen und untereinander, so zeigt sich, daß eine Erhöhung des Cholesterins, wie lange Zeit angenommen, nicht generell vorhanden ist. Auch normale Serumspiegel sind festgestellt worden.

Die Phospholipide sind vermehrt, und zwar in einem linearen Zusammenhang zum Cholesterin.

Eine Zunahme der Triglyceride erfolgt erst bei längerem Bestehen des nephrotischen Syndroms, wenn die Krankheit bereits weiter fortgeschritten ist. Die Neutralfette sind dann auch verantwortlich für die Lakteszenz des Serums. Bei den freien Fettsäuren sind sowohl Normalwerte als auch erniedrigte Spiegel gefunden worden.

Symptomatischer und regelmäßiger sind beim nephrotischen Syndrom Veränderungen der Lipoproteine. Hier ließe sich ein weitgehend einheitliches Lipidmuster aufstellen, das auch den Krankheitsverlauf wiedergibt:

Zu Beginn der Erkrankung sind die beta-Lipoproteine erhöht. Ihre prozentuelle Lipidzusammensetzung besteht größtenteils aus Cholesterin und Phospholipiden.

Im weiteren Verlauf und bei Zunahme der Schwere der Krankheit überwiegen prä-beta-Lipoproteine und Chylomikronen, deren Lipidzusammensetzung vor allem aus Triglyceriden besteht. (vgl. Tabelle im Anhang)

c.) bei der diabetischen Nephropathie
(diabetische Glomerulosklerose
KIMMELSTIEL-WILSON)

Die doch erheblichen prozentualen Schwankungen bei Angaben über die Häufigkeit einer Nierenbeteiligung bei Diabetes mellitus erklären sich ganz allgemein aus dem Krankengut.

Die Wahrscheinlichkeit einer Glomerulosklerose hängt letztlich von der Dauer und der Schwere des Diabetes ab. Bei einer gut eingestellten Zuckerkrankheit treten die Symptome des n.S. kaum oder gar nicht in Erscheinung, und die typischen pathologischen Veränderungen werden selten sein (28,29).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte LAIPPLY (32) in 67% der Fälle eine Nierenauffektion im Sinne einer Glomerulosklerose feststellen. 6,2% der Zuckerkranken hatten nachweisbar Symptome eines n.S. MARBLE (40) untersuchte 247 vorwiegend jüngere Diabetiker, bei denen das Leiden bereits seit 10-34 Jahren bekannt war. Bei 62 (= 25%) Kranken war

eine diabetische Glomerulosklerose nachweisbar. Histologische Untersuchungen von ANDERSON (2) an Diabetiker-Nieren erbrachten 28 mal die Diagnose einer Glomerulosklerose. Darüberhinaus stellte er fest, daß es sich dabei vorwiegend um ältere Personen gehandelt hatte.

RAYSON (11) dagegen sah bei allen seinen 62 Patienten mit Diabetes mellitus, die Krankheitsdauer war verschieden lang, diffuse glomeruläre Veränderungen. 50% zeigten zusätzlich noduläre Affektionen, und bei 61% der Fälle waren exudativ histologische Veränderungen nachweisbar.

Wird eine diabetische Stoffwechselerkrankung nicht rechtzeitig erkannt, und beginnt die konsequente Einstellung nicht schon im Anfangsstadium, muß die Prognose im allgemeinen als schlecht angesehen werden.

Eine Todesrate von 80% stellt YOSLIN (1951) fest, wenn der Diabetes bis zu 5 Jahren fortbesteht. Darüberhinaus, also bei längerer Dauer, kommen seinen Beobachtungen nach alle 100% Kranken ad exitum. WARREN (1952) kam nach der Zusammenstellung seiner Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß Patienten über 50 Lebensjahre eine Todesrate von 97% aufwiesen. Nach WHITE (1948) ergaben sich bei 96 Kindern, bezogen auf Cholesterinwerte und Todesrate folgende Prozentangaben:

Cholesterin unter	200 mg%	13%
Cholesterin zwischen	200 - 300 mg%	27%
Cholesterin über	300 mg%	79%

Als Todesursache hatte sich in den meisten der Fälle eine Thrombose allein oder in Kombination mit einer Herz-Gefäß-erkrankung finden lassen.

Serumlipidveränderungen

Die pathologischen Veränderungen an den Glomerula beim Diabetes mellitus mit Nierenbeteiligung rufen die gleichen Serumlipidverschiebungen hervor, wie sie bei der chronischen Glomerulonephritis beschrieben wurden. Es entsteht ein sekundäres nephrotisches Syndrom mit seiner typischen Symptomenkombination.

Unterschiede in der Ausgeprägtheit entsprechen ebenfalls der Schwere der Glomerulumschädigung.

3. Theorien über Ätiologie und Pathogenese der Serumlipidveränderungen beim n.S.

EPSTEIN (15) meinte, der verminderte Grundumsatz, den er regelmäßig bei der Lipoidnephrose gefunden hatte, stehe in ursächlichem Zusammenhang zur Hyperlipidämie, während BLOOR (7) eine Reduzierung der Alkalireserve für den Auslösefaktor hielt. Eine zentral-nervös bedingte Stoffwechselstörung machte MUNK(44) für die Anschoppung von Lipiden im Serum verantwortlich, und POPJAK (52) gelang es, nachzuweisen, daß Fette den osmotischen Druck des Plasmas nicht heben. FISHBERG (16) wollte eine Zunahme von Blutfetten als Antwort des Organismus auf die Hypoproteinämie verstanden wissen, wobei aus Nahrung und Organen vermehrt Fettsubstanzen gebildet würden. Einer Ansicht von STEPP (66) und BURGER (10) zufolge entsteht die Hyperlipidämie durch Einstrom von Fettsubstanzen in die Blutbahn aus degenerativ verfettetem Gewebe.

Weitere Entstehungstheorien einer Hyperlipidämie beim n.S. sehen Stoffwechselvorgänge in der Leber als Ursache an. Es wird angenommen, daß in der Leber vermehrt Lipoproteine synthetisiert werden (14,56), und zwar als Folge der Hypoproteinämie. Denn Untersuchungsergebnisse zeigten eine Abhängigkeit der Proteinurie zum einen von der Schwere des n.S. und zum anderen, daß die Serumlipidspiegel im fortgeschrittenen Krankheitsstadium am höchsten sind. Die Synthesegeschwindigkeit der Leber ist im Frühstadium der Erkrankung deutlich erhöht, im weiteren Verlauf dann erniedrigt (41,63) oder nahezu normal (30). Dies gelte besonders für das Cholesterin.

Des weiteren wird angenommen, daß die Lipoprotein-Lipase möglicherweise durch die Nieren ausgeschieden wird, oder daß eine Hemmung im Lipoprotein-Lipase-System vorliegt. Durch diesen Mangel bzw. diese Störung komme es in der Folge zu einer verminderten Neutralfett-Hydrolyse mit gleichzeitiger Hypertriglyceridämie (19,55).

Ebenfalls mit der Hypoproteinämie als Ursache einer Hyperlipidämie versuchen andere Autoren eine Erklärung zu geben. Es hatte sich nämlich gezeigt, daß durch Albumin-Infusionen der Lipidspiegel im Serum gesenkt werden kann (51). Dabei stellte sich die Frage, wenn die zugeführten Albuminmoleküle als zusätzliche Transportvehikel für Abbauprodukte wirken, so besteht doch die Möglichkeit, daß ein Mangel an Albuminbindestellen, bedingt durch die Hypalbuminämie beim n.S., eine Störung im Transportsystem verursachen könnte. Dies treffe im Besonderen für die Fettsäuren zu, die bei der Hydrolyse von Neutralfetten durch die Lipoprotein-Lipase frei werden, so daß also ein Albuminmangel zur Anschoppung der Fettsäuren führt. Und damit ergibt sich eine Blockierung der Fetthydrolyse (45).

Eine scheinbare Beteiligung der Niere selbst am Fettstoffwechsel ergab sich aus Versuchen, als durch Ureterligatur (22), Nierengefäßverschluß (27), Nephrektomie oder toxischer Nierenschädigung mit Quecksilberchlorid oder Urannitrat (22) eine Hyperlipidämie erzeugt werden konnte.

4. Diagnosestellung und therapeutische Konsequenzen.

Entscheidend für erfolgreiche Therapie einer Hyperlipoproteinämie ist die Früherkennung.

Denn z.B. ein lipämisches Serum, (ein klares Serum spricht nicht gegen das Vorhandensein einer Hyperlipidämie, da nur erhöhte Triglyceride zu einer Lakteszenz führen, nicht aber eine Zunahme von Cholesterin oder Phospholipiden!) Proteinurie oder Fett-tröpfchen bzw. Fett-zyylinder sind neben anderen ein auf jeden Fall zu beachtender Hinweis.

Gelingt es, definierte Angaben über die Ätiologie (aus Anamnese, Blutuntersuchungen, Urinalysen, spezifischen Tests, Biopsien) zu bekommen, so liegt ein sekundäres n.S. vor. Ist es dagegen nicht möglich, einen der bis heute bekannten Auslösefaktoren zu finden, und kann die Diagnose allein aus Biopsie oder Sektionsbefunden gestellt werden, spricht man von einem primären n.S.

Wenn also ganz allgemein ein n.S. mit Hyperlipidämie diagnostiziert werden konnte, muß nun die Suche nach der Grunderkrankung durchgeführt werden.

Zur genauen Differenzierung der Hyperlipidämie ist die Lipidzusammensetzung zu bestimmen. Die relevanten Serumlipide sind das Cholesterin und die Triglyceride. Im Anschluß daran sollte, wenn die technischen Möglichkeiten vorhanden sind, die elektrophoretische Auftrennung der Lipoproteine erfolgen. Aus ihr läßt sich dann die Schwere der Erkrankung bzw. deren Verlauf ablesen. Sie dient ebenfalls der Beurteilung einer Therapie und läßt Schlüsse

für die Prognose zu. Darüberhinaus ergeben sich aus dem Lipoprotein-Muster diätetische Konsequenzen.

Da sich im Verlauf eines n.S. die Lipidzusammensetzung ändert, muß auch die Zusammensetzung der Kost individuell abgestimmt sein.

Als erste therapeutische Konsequenz beim sekundären n.S. gilt die Behandlung der Grundkrankheit. Sollte diese spezielle Therapie nicht erfolgreich sein, sodaß die Hyperlipidämie fortbesteht, muß mit einer entsprechenden Diätform versucht werden, eine Normalisierung der Lipide zu erreichen.

Bleibt auch nach diesem Behandlungsbeginn die Hyperlipidämie bestehen, bzw. erreichen die Lipide nicht ihre Normwerte, ergibt sich als letzte Konsequenz die spezielle medikamentöse Behandlung. Für die Medikamente gilt das selbe wie für die Diät: es muß individuell dosiert werden, auch in Kombination mit der Diät, um eine optimale Erfolgsquote zu erreichen. Auch im Hinblick auf mögliche Nebenwirkungen ist dies gültig, um sie in erträglichen Grenzen zu halten.

Da es sich um eine Langzeitbehandlung handelt, muß die Kontrolle der Serumlipide regelmäßig erfolgen. Das Therapieschema wird dann immer wieder neu festgelegt.

II. Niereninsuffizienz

1. Serumlipide bei klinischen Untersuchungen

Die Untersuchungen, die LOSOWSKY (38) an 11 Patienten mit Niereninsuffizienz durchführte, ergaben zunächst, daß bei 5 der Kranken eine akute Niereninsuffizienz vorlag, während die anderen 6 Personen chronisch niereninsuffizient waren. Bei keinem jedoch waren anamnestisch Hinweise gegeben auf Ödeme, starke Proteinurie oder Diabetes mellitus, auch war keiner adipös.

Bei der Bestimmung der Serumlipide im Nüchternserum kam er zu folgenden Ergebnissen: im Falle der akuten Niereninsuffizienz waren die Werte für die Triglyceride erhöht, ein weiter Streubereich fand sich bei den FFS, wobei diejenigen Patienten, die sich subjektiv am schlechtesten fühlten, die höchsten Werte aufwiesen. Bei einigen Patienten waren die Werte für das Gesamtcholesterin erniedrigt, bei keinem jedoch höher als Vergleichswerte gesunder Kontrollpersonen.

Die Patientengruppe mit einer chronischen Niereninsuffizienz hatte ebenfalls vermehrte Triglyceride, während die Angaben für Cholesterin und FFS den Gesunden entsprachen.

Darüberhinaus stellte er fest, daß die Höhe des Cholesterinspiegels im umgekehrten Verhältnis zur klinischen Symptomatik stand. Bei 5 von 7 Patienten, die wegen der Schwere der Niereninsuffizienz vor der Dialyse standen, wurden weniger als 110 mg% gemessen. Auch die bei allen Patienten gefundene Triglyceriderhöhung stand im umgekehrten Verhältnis zur Schwere des Krankheitsbildes. Extrem hohe Werte fanden sich bei Patienten, die noch nie dialysiert wurden, wohingegen

geringere Triglyceridzunahme bei Schwerkranken zu beobachten war.

Eine chronische Niereninsuffizienz verschiedener Schweregrade hatten 14 Patienten, die IRSIGLER (25) untersuchte.

Zum Vergleich der Serumlipide suchte er ebenfalls eine Kontrollgruppe aus, die sowohl nieren- als auch stoffwechselgesund war. Des weiteren hatte er versucht, annähernde Übereinstimmung von Alter, Gewicht und Größe zwischen Patienten und Gesunden zu erreichen.

Nach den Untersuchungen im Nüchternserum ergaben sich für die einzelnen Lipidfraktionen folgende Werte:

		Gesunde	Niereninsuff.
Triglyceride	(mg %)	129 $\pm$ 52,6	219 $\pm$ 86,4
Cholesterin	(mg %)	205 $\pm$ 44,3	236 $\pm$ 70
Phospholipide	(mg %)	215 $\pm$ 58,9	218 $\pm$ 45,4
FFS	(uval/l)	654 $\pm$ 264,4	623 $\pm$ 200,3
FFS-Abfall nach 300 mE Insulin nach 40 Minuten (uval/l)		279 $\pm$ 68	302 $\pm$ 100,4

Lediglich bei den Triglyceriden ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede, indem die Nierenpatienten deutlich höhere Werte aufwiesen. Eine mäßige Erhöhung zeigte sich bei den Cholesterinwerten, dagegen war bei den Phospholipiden keine statistisch gesicherte Differenz nachweisbar. Auch die FFS und deren Abfall nach Insulingabe waren nahezu gleich.

Einer anderen Fragestellung ging REUBI (53) bei seinen Untersuchungen nach. Er wollte feststellen, ob es in Abhängigkeit zum Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme Unterschiede beim Anstieg der FFS-Spiegel zwischen Nierenpatienten und gesunden Kontrollpersonen gibt. Die Bestimmungen der FFS lagen bei 14 Stunden und 18 Stunden nach den Mahlzeiten.

FFS in uÄq/l	14 Stunden	18 Stunden
14 Gesunde	675 $\pm$ 121	769 $\pm$ 191
16 Nierenkranke ohne n.S.	466 $\pm$ 156	560 $\pm$ 194

Bei 50 Patienten mit Nierenerkrankung bestimmte ZEYER (73) im Nuchternserum die Werte für die FFS. Dabei handelte es sich sowohl um Nierenkrankheiten mit als auch ohne Azotämie. Die Befunde stellte er den Werten einer gesunden Kontrollgruppe gegenüber, wonach bei bestimmten Nephropathien erniedrigte Spiegel festzustellen waren:

ohne Azotämie		mit Azotämie	
21 Normalpersonen	623 $\pm$ 155		
16 Nephropathien	639 $\pm$ 266	25	455 $\pm$ 122
8 Pyelonephritiden	641 $\pm$ 212	15	424 $\pm$ 85
5 Glomerulonephritiden	534 $\pm$ 149	5	475 $\pm$ 188

Die Werte bei einigen Patienten mit Glomerulonephritis sind etwas niedriger, da bei diesen ein n.S. nachgewiesen werden konnte.

2. Serumlipide bei Dialysepatienten bzw. Serumlipidänderungen während der Dialyse

BAGDADE (3) beobachtete bei seinen Dialysepatienten eine Trübung des Serums. Diese Auffälligkeit ließ die Vermutung aufkommen, daß bei einer chronischen Urämie entweder eine Erhöhung der Triglyceride vorliegen könnte oder zumindest eine Störung im Triglycerid-Stoffwechsel vorliege.

Um eine Häufigkeit und eine eventuelle Vermehrung der Neutralfette feststellen zu können, wurden bei 25 chronischen Dialysepatienten die Triglyceride gemessen. Dabei bestätigte er die Richtigkeit seiner Vermutung, denn die Werte lagen zum größten Teil über denjenigen der gesunden Kontrollgruppe.

Darüberhinaus sollte noch abgeklärt werden, ob diese Triglyceridzunahme auf die Hämodialyse zurückzuführen sei, oder ob die Urämie dafür verantwortlich zu machen ist. Dazu wurden 13 Patienten ausgesucht, die noch nie dialysiert waren und bei denen eine Azotämie ohne n.S. diagnostiziert worden war.

Obwohl auch hier bei einigen abnorme Triglycerid-Spiegel gefunden wurden, lag der Mittelwert zwar an der oberen Grenze der Norm, aber doch deutlich niedriger als bei den chronischen Dialysepatienten. Die Ergebnisse zeigten einen Zusammenhang zwischen Niereninsuffizienz und Hypertriglyceridämie.

Normwerte für TG (mg%)

68 ± 42

13 Patienten mit Azotämie ohne n.S.	164 ± 62 (78- 319)
25 Patienten mit chronischer Dialyse	276 ± 250 (114-1333)

BOYER (9) untersuchte Triglyceridwerte bei 10 chronisch urämischen Patienten, die pro Woche zweimal dialysiert werden mußten.

Dabei zeigte sich in 6 der Fälle, er nahm 190 mg% als oberen Grenzwert an, eine Hypertriglyceridämie mit einem Mittelwert von 271 mg%. Die Lipoprotein-Elektrophorese wich ebenfalls von der Norm ab, sie konnte mit der familiären Hyper-prä-beta-LP (Typ IV) verglichen werden.

Obwohl die Erhöhung der Triglyceridwerte nicht einheitlich war, machte er die Azotämie dafür verantwortlich.

TSALTAS (70) wollte bei seinen Untersuchungen an 11 urämischen Patienten (7 Männer und 4 Frauen) folgende Fragen klären: Inwieweit weicht die Verteilung der Plasmalipide vor Beginn der Hämodialyse von der Norm ab?

Beeinflusst die Hämodialyse direkt die Lipidwerte?

Wie wirkt Heparin auf die Lipide, wenn es direkt während der Dialyse zugeführt wird?

Läßt sich, bezogen auf die Heparinmenge und die Änderung der Lipide, eine Korrelation herstellen?

Die Hämodialysedauer betrug 12 Stunden,
die Serumlipidbestimmung erfolgte alle 4 Stunden.

Ergebnis: Cholesterin und Phospholipide ändern ihre Werte, ausgehend vom Ausgangswert, nur geringfügig. Die Differenzen sind statistisch nicht signifikant.

Der Ausgangswert für die Triglyceride lag bei 280 mg%. Auffällig war nach 4 Stunden ein Anstieg auf 400 mg%. In der Folge wurde ein Rückgang beobachtet, nach 8 Stunden wurden 320 mg% gemessen. Am Ende der Dialysedauer, also nach 12 Stunden, erreichten die Triglyceride einen Wert, der nur wenig über dem Ausgangswert lag.

Einen ganz ähnlichen Kurvenverlauf zeigten die Messungen der Lipoprotein-Lipase. Nur lag hier der Gipfel beim 8 Stundenwert, danach erfolgte der Abfall in Richtung auf den Ausgangswert.

Die bei allen Patienten durchgeführte Lipid-Elektrophorese ergab eine beta-Hyperlipoproteinämie mit geringer Vermehrung der α_2 -Lipoproteine.

Zu anderen Ergebnissen kam LOSOWSKY (38).

Auffällig war ein extremer Abfall der FFS während der Dialyse, dagegen zeigte sich beim Cholesterin und bei den Triglyceriden kein statistisch signifikanter Änderungseffekt.

3. Theorien über die Ätiologie der Serumlipidveränderungen bei Niereninsuffizienz.

IRSIGLER (25) hält die Erhöhung der Triglyceride bei Patienten mit Niereninsuffizienz für den Ausdruck einer kompensatorischen Substratverschiebung bei verschlechterter Utilisation der Kohlenhydrate. Außerdem machte er die bei allen Patienten zugleich festgestellte Anämie verantwortlich.

Da bei der Niereninsuffizienz keine Albuminurie vorliegt, und auch der Serum-Albuminspiegel normal ist, hält ZEYER (73) eine Hypoproteinämie als Ursache für erniedrigte FFS-Spiegel nicht für möglich. Er glaubt eher an eine Hemmung

der Schilddrüse durch Urämiegifte, einen möglicherweise peripheren Thyroxin-Mangel oder als weiteren Teilfaktor eine übergeordnete hypophysäre Störung.

Von der Mehrzahl der Autoren wird folgender Mechanismus angenommen:

Die Urämie wirkt direkt auf die hepatische Synthese, es werden vermehrt VLDL gebildet (6,38). Die Folge ist ein Anstieg der Triglyceride. Zugleich aber ist der Abtransport der Neutralfette gestört bzw. vermindert (3,6,9,38). Die Ursache dieser endogenen hepatischen Synthesesteigerung sieht BIERMANN (6) im Insulin-Stoffwechsel, da er eine Korrelation zwischen Insulin und Triglyceridzunahme fand. Auch BAGDADE (3) konnte diesen Zusammenhang sehen. Er stellte bei Dialysepatienten ein erhöhtes Basal-Insulin fest und untersuchte die Wirkung des Insulins auf die Triglyceridsynthese. Vor allem bei Urämie fungiert es als "lipogenic hormon".

Bei den Störungen im Abtransport der vermehrt gebildeten Triglyceride dürfte es sich um eine teilweise Hemmung der Lipoprotein-Lipase handeln. Denn im urämischem Serum war die post-Heparin-lipolytische Aktivität erniedrigt (3,6,9). Diese PHLA, gemessen nach i.v. Heparin-Infusion, ist ein direktes Maß für die Lipoprotein-Lipase-Aktivität (3).

Ein kompensatorischer Hyperinsulinismus bei der Urämie soll nicht nur für eine Triglycerid-Synthese verantwortlich sein, er wirke auch zugleich als Störfaktor beim Abtransport (6).

Den extremen Abfall der FFS versuchte LOSOWSKY (38) mit einer möglichen Glucoseabsorption aus dem Dialysat zu erklären. Gleichzeitig könnte aber auch eine Störung im Kohlenhydrat-Stoffwechsel bestehen. Andererseits passieren die FFS in keinem Fall die Dialysemembran.

Aber auch vorausgesetzt, es könnte geschehen, so bewirkt doch die gesteigerte Umsatzrate, daß innerhalb von Minuten bereits wieder normale Spiegel erreicht werden.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Serumlipidveränderungen bei einer Niereninsuffizienz weder im akuten noch im chronischen Stadium von der Nierenerkrankung selbst abhängig sind, die zur Urämie geführt hat, sondern allein vom Ausmaß der Urämie. Auch die Dauer der Urämie hat dann keinen Einfluß auf die Veränderung der Lipide.

Ein konstanter Befund sind erhöhte Triglyceride, ähnlich dem fortgeschrittenen Stadium beim n.S., jedoch ohne begleitende Zunahmen von Cholesterin und Phospholipiden. Das Cholesterin ist gewissen Schwankungen unterworfen. Extrem hohe Werte wie sie manchmal beim n.S. gemessen werden konnten, sind in Verbindung mit einer Niereninsuffizienz nicht beschrieben worden. Im Gegenteil, auch erniedrigte Cholesterin-Spiegel, im umgekehrten Verhältnis zur Schwere der Erkrankung stehend, waren zu beobachten. Bei den Werten für die FFS gehen die Untersuchungsergebnisse auseinander. IRSIGLER (25) sah keinen Einfluß von Azotämie auf die freien Fettsäuren, während LOSOWSKY (38) eine Zunahme sowohl im chronischen als auch im akuten Stadium beschrieb. Auch REUBI (53) konnte einen Anstieg der FFS nach den Mahlzeiten bei niereninsuffizienten Patienten feststellen, der aber immer noch unter dem Wert einer gesunden Kontrollgruppe lag.

Änderungen der Lipide in Abhängigkeit und während der Dialyse sind uneinheitlich, vor allem die FFS betreffend. Ein für die Niereninsuffizienz typisches Lipidmuster läßt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht exakt aufstellen, gewisse Gemeinsamkeiten der Untersuchungsergebnisse, vor allem der Lipoproteine, zeigt aber doch, vergleichbar mit

dem n.S., eine vermehrte Synthese der prä-beta-LP und der alpha₂-LP. Ob dies typisch für die Niereninsuffizienz ist, müssen weitere Untersuchungen, auch während der Dialyse, zeigen.

Bezogen auf die Reversibilität der Serumlipid-Veränderungen ließ sich demonstrieren, daß sich die Lipid-Stoffwechselstörungen zurückbilden, wenn es gelingt, die Ursache der Azotämie zu beseitigen.(6)

Dies gibt den Hinweis auf die letzte effektive Möglichkeit einer Therapie, die in der Peritoneal- oder Hämodialyse und in der Nierentransplantation zu suchen ist.

III. Sonderformen

1. Der lupus erythematosus disseminatus (LED)

Der LED gehört in die Gruppe der Kollagenosen. Die Ätiologie ist unbekannt. Vermutet wird eine autoimmunallergische Reaktion des Organismus auf die Kernsubstanzen der Erythrocyten, Leukocyten und Thrombocyten mit fibrinoider Entartung des interzellulären Bindegewebes.

Bei der akuten, als fieberhafte Erkrankung verlaufende Form, sind die inneren Organe mitbetroffen. An der Niere zeigen sich Veränderungen der Glomerula als lokale und herdförmige Proliferationen von Endothelzellen. Im fortgeschrittenen Stadium treten glomeruläre Veränderungen im Sinne von Nekrosen in Erscheinung mit fibrinoiden und hyalinen Thromben sowie durch Karyorrhexis.

Bei weiterer Krankheitsdauer verdicken sich die Basalmembranen, es entsteht das sog. "Drahtschlingenphänomen". Im Endstadium hat sich dann eine diffuse Form ausgebildet, ähnlich der proliferativen Glomerulonephritis.

Eine Aufstellung über die Häufigkeit ergibt:

SURA (68) untersuchte 108 LED-Patienten und stellte bei 72 (=67%) eine Nierenbeteiligung fest, von denen wiederum 18 (=27%) alle klassischen Symptome eines n.S. zeigten.

Geringere Zahlen nennt MUEHRCKE (43). Er sah unter 32 LED-Erkrankungen lediglich 5 (=16%) Fälle mit n.S.

In einer Aufstellung von SNYDER (1960) hatten bei einer Gesamtzahl von 322 Patienten mit n.S. 20 Personen (=6,2%) als Grunderkrankung einen LED, und SÖFFER (64) konnte bei 90 Patienten mit LED insgesamt 19 mal (=21%) durch Biopsie (12 mal) und Autopsie (7 mal) eine "Lupus-Nephritis" feststellen.

Charakteristisch ist, daß vor allem Frauen und Mädchen in der Altersgruppe zwischen 15 - 30 Jahren betroffen sind. Der Verlauf der Krankheit ist bei jüngeren Patienten bedeutend schwerer, die Prognose ist ungünstiger. Auch eine Niereninsuffizienz findet sich vermehrt bei Jugendlichen (64).

Cholesterinwerte beim LED

Auch beim LED mit Nierenbeteiligung kann eine Hypercholesterinämie nicht in allen Fällen gefunden werden. SHEARN (62) zeigte dies in zwei Sammelstatistiken, wobei er als obere Grenze 275 mg% festsetzte.

Cholesterin unter	275 mg%
mittlerer Cholesterinspiegel	185 mg%
3 Männer, 12 Frauen, Alter zwischen 12 - 65 Jahre	

Cholesterin über	275 mg%
mittlerer Cholesterinspiegel	432 mg%
7 Männer, 24 Frauen, Alter zwischen 8 - 46 Jahre	

Auch SOFFER (64) beobachtete bei seinen Untersuchungen an 16 LED-Patienten in 6 der Fälle eine Normocholesterinämie, die anderen 10 Kranken wiesen schon erhöhte Cholesterinwerte auf. YAMAUCHI (71) beschrieb 2 Krankheitsfälle von LED mit n.S., im einen betrug der Wert für das Cholesterin 164 mg%, im anderen 514 mg%.

Viele Unbekannte prägen das Bild des Lupus erythematoses disseminatus. Über seine Ätiologie ist so gut wie nichts bekannt. Die pathologischen Veränderungen, obwohl weitgehend bekannt und gut beschrieben, sind kein sicherer

Anhalt für eine exakte Diagnosestellung. Das "Drahtschlingenphänomen" ist nicht symptomatisch, da es auch bei anderen Krankheiten beobachtet werden kann.

Die Diagnosestellung kann schwierig sein, wenn lediglich Proteinurie und Ödeme vorhanden sind, während eine Normocholesterinämie vorliegt und die typischen Hauterscheinungen (Schmetterlingsfigur im Gesicht) fehlen.

Der Krankheitsverlauf ist bei Jugendlichen schwerer, eine Herzinsuffizienz häufiger und die Prognose ungünstiger. Gluco-Corticoide sind die Mittel der Wahl, die Wirksamkeit ist jedoch beim LED mit Nierenbeteiligung verringert. Ziel der Therapie sollte zugleich sein, eine Sekundärinfektion zu vermeiden, da dadurch das klinische Bild erheblich verschlimmert wird. (64)

Beim Vergleich der normocholesterinämischen Variante mit der hypercholesterinämischen zeigen die histologischen Befunde der Glomerula keine Unterschiede, auch bei der Häufigkeit und Ausgeprägtheit einer Hypertonie verhalten sich beide Formen identisch (62).

Abgesehen von der LED-Nephritis mit normalen Cholesterin-Spiegeln, stellte SHEARN (62) fest, daß beim n.S. als Folge eines LED die Cholesterinwerte insgesamt niedriger liegen, als wenn es auf grund einer anderen Erkrankung auftritt. MUEHRCKE (43) gab nach seinen Untersuchungen an, daß der Krankheitsverlauf wesentlich schwerer und die Überlebenszeit kürzer war, bei normalen Cholesterinwerten. SHEARN (62) gelangte zu den gleichen Ergebnissen, während SOFFER (64) feststellen mußte, daß ein LED und Hypercholesterinämie einen ungünstigeren Verlauf hatten.

2. Die Nieren-Amyloidose

Nach chronischen Eiterungen, Tuberkulose, M. Hodgkin oder Primär chronischer Polyarthrit (sekundäre Amyloidose) aber auch ohne erkennbare Ursache (primäre Amyloidose), kann eine schwere Stoffwechselstörung, den Eiweißhaushalt betreffend, eintreten. Es entsteht ein pathologischer Eiweißkörper, das Amyloid, wahrscheinlich eine Fällung von Globulinen. Dieses Amyloid lagert sich in der Wand der Glomerulumschlingen ab. Damit tritt eine Schädigung der Basalmembran auf, so daß diese für Eiweiß durchgängig wird. Die Proteinurie kann ein für das n.S. typisches Maß annehmen.

Es tritt allgemein schleichend auf und wird in 20-50 % der Fälle von sekundärer Amyloidose beobachtet.

Bei einer Gesamtzahl von 48 hauptsächlich systematischer Amyloidosen fand LINDSAY (36) bei 28 Patienten eine Amyloidnephrose mit n.S. verschiedenen Grades.

Serumlipide und Lipidmuster

Da es sich bei der Nierenamyloidose um eine Schädigung der Basalmembran handelt, so daß Eiweiß in den Primärharn gelangt, und die weiteren Symptome des n.S. beobachtet werden können, sind, bezogen auf die Serumlipidverschiebungen, die einzelnen Lipidfraktionen denen der chronischen Glomerulonephritis vergleichbar.

Das Lipidmuster, in Relation zum Verlauf der Krankheit, ist ebenfalls entsprechend.

3. Die Schwangerschaftsnephropathie

Häufiger kann es ab dem dritten Schwangerschaftsmonat zu einer offenbar physiologischen Hyperlipidämie kommen. Hauptsächlich das Cholesterin und die Triglyceride sind vermehrt. Die anfänglich nur mäßig erhöhten Serum-Lipidwerte steigen im Verlauf der Schwangerschaft an, erreichen ihre Höchstwerte am Ende der Gravidität, gehen nach der Entbindung innerhalb weniger Tage zurück, um im Verlauf der ersten Wochen postpartum wieder das normale Niveau zu erreichen.

Ein echtes n.S. mit allen typischen Symptomen ist recht selten.

Es muß unterschieden werden, ob bereits vor der Gravidität eine Nierenerkrankung vorgelegen war (als nephrotische Verlaufsform einer chronischen Glomerulonephritis) und durch die Schwangerschaft verstärkt wurde, oder ob sie sich erst während der Schwangerschaft entwickelt hatte.

Bezogen auf die offenbar physiologische Hyperlipidämie ist die Ätiologie unklar. Bisher wird angenommen, daß Stoffe aus der Placenta (eine dem Wachstumshormon ähnliche Substanz oder ein lipidmobilisierender Faktor) verantwortlich sein könnten. Diskutiert werden auch das während der Schwangerschaft vermehrt gebildete hypophysäre Wachstumshormon selbst, eine veränderte Leberfunktion, erhöhte FFS-Spiegel und eine verminderte Lipoprotein-Lipase-Aktivität (21).

Die sog. Pforttoxicosen zeigen im Licht- oder Elektronenmikroskop zusätzliche arteriosklerotische Veränderungen, die auf ein chronisches Gefäßleiden als Ursache der Erkrankung hinweisen.

LAMM (33) beschrieb einen Fall, bei dem die Grundkrankheit bekannt war, durch die Schwangerschaft aber so verschlechtert wurde, daß die unreif geborenen Zwillinge schon kurz nach der Geburt starben, die Mutter zwei Monate später im coma uræmicum ad exitum kam. In der Finalphase bestand eine ausgeprägte Hypoproteinämie und Proteinurie, das Cholesterin war auf 337 mg% erhöht.

STUDD (67) kontrollierte 19 Frauen während 31 Schwangerschaften. Bei allen wurde ein n.S. nachgewiesen. Vor den Entbindungsterminen ergaben sich Schwierigkeiten bedingt durch ausgeprägte Ödeme, Harnwegsinfektionen und refraktäre Anämien. Die Blutdruckkontrollen ergaben bei 8 Frauen eine Hypertonie, die bei 2 Schwangeren Anlaß zu einer Interruptio war. 3 Frauen hatten lediglich gering erhöhte Blutdruckwerte, es bestand bei diesen kein Grund zur Schwangerschaftsunterbrechung.

D. ARTERIOSKLEROSERISIKO UND ARTERIOSKLEROSEHÄUFIGKEIT

Bereits 1926 kam LOEWENTHAL (37) zu dem Ergebnis, daß bei fortgeschrittenem n.S. Koronar-, Zerebral- und allgemeine periphere Gefäßsklerose als Todesursache beim nephrotischen Patienten anzusehen sind. Auch STEINER (65) beobachtete ein häufigeres Auftreten der Arteriosklerose beim Nephrotiker als bei gesunden gleichaltrigen Personen. Als Grund nannte er die erhöhten Cholesterinwerte.

Entscheidend für die Entwicklung einer Arteriosklerose dürfte nicht nur die Höhe der Serumlipide sein, sondern auch die Dauer der Erkrankung, die jeweils zur Vermehrung der Blutfette führt. Denn SCHWARZ (60) meint, eine über längere Zeit bestehende Hyperlipidämie erhöht das Risiko für eine Arteriosklerose.

Im Gegensatz dazu stehen Versuchsergebnisse von WISSLER (1954, 1956), der bei nephrotischen Tieren keine Zunahme der Arteriosklerose feststellen konnte. Einschränkend erklärte er aber, daß dies möglicherweise doch auf die Kürze der Erkrankung zurückzuführen sei.

BERLYNE (5) berichtete über eine Patientengruppe (15 Männer) mit chronischer Glomerulonephritis, bei der der Mittelwert für Gesamtcholesterin bei 560 mg% lag. Vier dieser Kranken erlitten einen Herzinfarkt, zwei überlebten ihn. Eine Blutdruckerhöhung konnte lediglich in einem Fall festgestellt werden. Der Autor nahm deshalb an, daß die Atherosomatose, die zur Hypertonie führt, nicht der primäre Auslösefaktor gewesen sein konnte.

Zu eindrucksvollen Ergebnissen gelangten die Autoren der "Framingham-Studie" (29), als sie zeigen konnten, daß das Risiko für eine Koronarerkrankung bei Cholesterinwerten

über 260 mg% dreifach höher lag als bei Werten unter 200 mg%. Ebenso wurde festgestellt, daß bei Männern die Fettleibigkeit allein ein erhöhtes Risiko für angina pectoris und plötzlichen Herztod mit sich bringt, während bei Frauen die Adipositas ohne gleichzeitige Hypertonie und Hypercholesterinämie keine wesentliche Rolle zu spielen scheint.

Als häufigste Todesursache der Lipoidnephrose sind Niereninsuffizienz und Sekundärinfektionen wegen mangelnder Infektabwehr beschrieben worden. Die erst im fortgeschrittenen Stadium bei manchen Patienten beobachteten Blutdruck-erhöhungen sind meistens nierenbedingt. (17). Eine klare Aussage, ob sie als Risikofaktor für die Arteriosklerose anzusehen sind, kann deshalb nicht gemacht werden. Dies gilt ebenso für die erhöhten Serum-Lipid-Fractionen.

Es gilt heute als gesichert, daß ein Diabetes mellitus zur Arteriosklerose disponiert, d.h. die Arteriosklerose tritt beim Diabetiker häufiger und früher auf (51).

Als Todesursache finden sich in den meisten der Fälle Urämie oder und gleichzeitig Herz-Gefäßerkrankungen (57).

Auch bei der Nierenamyloidose treten erst im Spätstadium Blutdruckerhöhung und Einschränkung der Nierenfunktion auf. Die Patienten sterben überwiegend an Herz- bzw. Niereninsuffizienz.

E. BEHANDLUNGSMASSNAHMEN DER RENALEN HYPERLIPIDÄMIEN

I. Allgemein

Im Vordergrund aller Behandlungsmaßnahmen der sekundären Hyperlipidämien stehen neben der Therapie der Grundkrankheit das Weglassen aller auslösenden Noxen, das Erreichen bzw. Halten des normalen Körpergewichts sowie die Beseitigung anderer gleichzeitig vorhandener Risikofaktoren (59).

Der behandlungsbedürftige Patient muß einsehen, daß es sich um eine möglicherweise langwierige Therapie handeln kann, die ohne entsprechende Zusammenarbeit auf weite Sicht wenig oder nur kurzzeitigen Erfolg bringt.

Der Hinweis auf die Gefahr, die eine Hyperlipidämie vor allem für die Ausbildung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen in sich birgt, darf nicht fehlen.

Es wird nicht immer leicht, vielleicht sogar unmöglich sein, die Grundkrankheit erfolgreich zu behandeln. Gelingt es doch, werden sich die erhöhten Serumlipidwerte normalisieren. Bleibt aber die Hyperlipidämie weiter bestehen, ist eine spezielle medikamentöse lipidsenkende Behandlung angezeigt.

II. Spezielle Behandlung der Grunderkrankung

1. Die Glomerulonephritis

Bei Patienten mit normalem oder nur mäßig erhöhtem Harnstoff verordnet man eine eiweißreiche, salzarme oder salzfreie Diät. Die Eiweißzufuhr erfolgt in Fleisch, Fisch, Eiern oder Milcheiweiß, und zwar 1-1,5 g/kg Körpergewicht. Die tägliche

Trinkmenge soll bei 1000-1500 ml liegen.

An Medikamenten verabreicht man Saluretika und Aldosteron-antagonisten (bei Kombination mit einer Niereninsuffizienz sind diese nur wenig wirksam), gibt Antibiotika und therapiert die Herzinsuffizienz.

Durch eine Steroidbehandlung wird der Nierenplasmastrom und das Glomerulumfiltrat erhöht, die Aldosteronwirkung gehemmt und die Diurese gesteigert. Die Proteinurie bessert sich, da die Kapillarpermeabilität im Sinne der erniedrigten Eiweißdurchlässigkeit verändert wird.

KLAHR (31) berichtete von 4 Patienten, die 4 Wochen lang mit 80 mg/die Prednisolon behandelt wurden. Zu Beginn der Therapie waren im 24h-Urin 84 mg Cholesterin und 6,8 g Eiweiß, nach 4 Wochen 19,7 mg Cholesterin und 2,2 g Eiweiß. Auch PABST (47) und PETZOLD (50) berichteten über eine erfolgreiche Behandlung der Hyperlipidämie mit ACTH-Cortison.

2. Die Lipoidnephrose

Eine Steroidbehandlung ist heute das Mittel der Wahl. Die Patienten können mit einer Remission rechnen, sind aber nicht gegen ein Rezidiv gefeit, welches jedoch erneut auf Steroide anspricht, wenn nach zunächst erfolgreicher Therapie die Gluco-Corticoide abgesetzt wurden.

Liegt histologisch eine membranöse Glomerulonephritis vor, lassen sich meist eine unvollständige Remission oder Teilerfolge erzielen. Die proliferative Verlaufsform spricht nicht auf Steroide an, ein Therapieversuch sollte aber trotzdem unternommen werden.

Die Steroide müssen ausreichend und über längere Zeit dosiert werden; Kriterien sind der Zustand des Patienten, das Ausmaß der Proteinurie und das individuelle Ansprechen. Die Diät entspricht derjenigen bei der Glomerulonephritis.

3. Der Diabetes mellitus

Besondere Schwierigkeiten ergeben sich oftmals bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Zunächst muß entschieden werden, ob eine primäre Hyperlipoproteinämie mit sekundärer Kohlenhydrat-Stoffwechsel-Störung vorliegt, oder ob das Umgekehrte der Fall ist (58,59).

Charakteristisch für die diabetische Hyperlipidämie ist der vollständige Rückgang bei optimaler Diabeteseinstellung.

Eine Gewichtsreduktion bringt sowohl für den Diabetes eine Besserung des Zustandsbildes als auch für die Hyperlipidämie einen deutlichen Rückgang der Serumlipidwerte.

Die Diät ist unterkalorisch, Eiweiß soll in einer Menge von 1,5 g/kg Idealgewicht gegeben werden. Kohlenhydrate und Fette werden zu gleichen Teilen im Rahmen des errechneten Kalorienbedarfs zugeführt.

Glucocorticoide sind kontraindiziert.

4. Die Amyloidnephrose

Wenn die Erkrankung nicht rechtzeitig diagnostiziert wird, hat sie eine ungünstige Prognose.

Die Diät ist die gleiche wie bei der Glomerulonephritis, solange wie noch keine Niereninsuffizienz besteht.

Im Spätstadium erfolgt Blutdrucksteigerung und Niereninsuffizienz, der Tod tritt auf Grund von Herz- bzw. Nierenversagen ein.

Sowohl bei der primären als auch bei der sekundären Verlaufsform sind Glucocorticoide kontraindiziert, da sie die Ausbildung einer Amyloidose begünstigen können.

5. Der Lupus erythematodes disseminatus (LED)

Glucocorticoide sind das Mittel der Wahl. Bei Nierenbeteiligung ist deren Wirksamkeit jedoch erheblich verringert. Eine verhältnismäßig günstige Prognose hat die Frühbehandlung. Die Therapie besteht aus Immunsuppressiva in Kombination mit Glucocorticoiden (60-80 mg/die), Erst nach Abklingen der akuten Symptome darf die Dosis reduziert werden. Die Langzeitbehandlung wird mit kleinen Dosen (unter 10 mg/die) fortgeführt.

6. Die akute Niereninsuffizienz

zunächst soll versucht werden, eine osmotische Diurese auszulösen, und zwar mit 50 ml Mannit 20% ig, welches innerhalb von 3-5 Minuten i.v. gegeben wird. Gelingt es, eine Ausscheidung zu erreichen wird in den nächsten 24 Stunden intermittierend mit 100 g Mannit in 10% iger Lösung fortgefahren.

Die Diät besteht aus einer Restriktion von Eiweiß auf 20-40 g/die. Mit der Anwendung der prophylaktischen Dialyse läßt sich die Diät freier gestalten. Außerdem bewirkt die Dialyse eine Besserung des Allgemeinzustandes, was oftmals für die Ausheilung des Grundleidens günstig ist.

7. Die chronische Niereninsuffizienz

Als allgemeine Regel kann gelten: Harnstoff unter 150 mg% noch keine Eiweiß-Restriktion nötig, Harnstoff über 150 mg% 20-40 g Eiweiß pro Tag. Im Eiweiß sollten alle essentiellen Aminosäuren enthalten sein. Der zusätzliche Energiebedarf von ca. 2000 Kalorien wird aus Fett und Kohlenhydraten zu

gleichen Teilen zugeführt, mit zusätzlichen Gaben von Vitaminen und Kalzium.

Findet sich eine Kreatinin-Clearance von weniger als 5 ml/min muß das Eiweiß auf 20 g/die reduziert werden. Hämo- bzw. Peritoneal-Dialyse 2-3 mal pro Woche bringt vorübergehende Besserung und mehrjährige Überlebenszeiten, ebenso wie die Nieren-Transplantation.

III. Spezielle lipidsenkende Behandlung

1. Durch Diät

Wie bereits an anderer Stelle ausgeführt, sind die relevanten Lipide für eine Hyperlipidämie das Cholesterin und die Triglyceride. Es genügt also deren Bestimmung zusammen mit dem elektrophoretischen Lipoprotein-Muster.

Als wirksamste diätetische Maßnahme zur Senkung des Serum-cholesterinspiegels hat sich eine Erhöhung des P/S-Quotienten (er gibt das Verhältnis von ungesättigten zu gesättigten Fettsäuren an) auf 1,5-2,0 bewährt (58). Es sollten also fette Fleisch- und Wurstsorten, fettreiche Milchprodukte und Eier weggelassen werden, gleichzeitig sollte die Zufuhr von polyenreichen Pflanzenölen und Margarinen gesteigert werden. Zusätzlich empfiehlt es sich, Innereien und Eigelb, also cholesterinreiche Nahrungsmittel, zu meiden (58).

Um den erhöhten Triglycerid-Spiegel zu senken, muß Zucker und zuckerhaltige Nahrungsmittel verboten werden.

Darüberhinaus bringt oftmals die Einschränkung des Kohlenhydratanteils der Nahrung auf 25% der Gesamtkalorien bei gleichzeitiger gesteigerter Fettzufuhr mit günstigem P/S-

Quotienten gute Erfolge (58).

Die Schwierigkeiten einer speziell lipidsenkenden Diät liegen in der Tatsache begründet, daß in Abhängigkeit von Verlauf und Stadium der Grunderkrankung, Änderungen der Lipid- bzw. der Lipoproteinkonstellation eintreten. Je nach dem Ergebnis der Serumlipidkontrolluntersuchung ist also ein Umstellen oder Neufestsetzen der Diät erforderlich.

2. Durch Medikamente

Gelingt es nicht, durch die zum Teil langwierige Diät, die Lipide in befriedigendem Maße zu senken, ist eine gezielte medikamentöse Therapie angezeigt.

Über die Wirksamkeit solcher Mittel gehen die Ansichten oft weit auseinander, auch ist der Wirkungsmechanismus noch nicht endgültig geklärt.

In der Erprobung hat sich gezeigt, daß auch die Wirkung sowohl auf den Cholesterinspiegel als auch auf erhöhte Triglyceride unterschiedlich ist.

Clofibrat (Atherolip^R, Atheropront^R, Regelan^R, Skleromex^R) wirkt vornehmlich auf erhöhte Triglyceridspiegel, und zwar um so mehr, je höher der Ausgangswert ist.

Eine Kontraindikation ist eine bestehende Niereninsuffizienz.

Nikotinsäure (Niconacid^R) bzw. beta-Pyridyl-Carbinol (Ronicol^R) wirken hauptsächlich auf den Cholesterin-Spiegel, erst in zweiter Linie auf erhöhte Triglyceride.

F. ZUSAMMENFASSUNG

Sind die Serumlipide bei Nierenerkrankungen erhöht, handelt es sich um eine sekundäre Hyperlipidämie, die als Folge einer Grunderkrankung auftritt.

Unabhängig von der Art der Grunderkrankung oder der auslösenden Noxe finden sich bei histologischen Untersuchungen der Glomerula Schädigungen der Basalmembran, so daß diese für Eiweiß durchgängig wird.

Beim n.S. war zunächst die Hyperlipidämie ein führendes Symptom, speziell die Hypercholesterinämie.

Die relativ einfache und deshalb auch am häufigsten durchgeführte Bestimmung des Serum-Cholesterins führte dazu, den Cholesterin-Spiegel als Kriterium für Verlauf und Prognose des n.S. heranzuziehen. Spätere Untersuchungen zeigten, daß eine Cholesterinvermehrung nicht immer vorhanden sein muß. Beim LED mit Nierenbeteiligung existiert eine normocholesterinämische Variante, zu Beginn des n.S. und bei der akuten Niereninsuffizienz kann das Cholesterin ebenfalls normal sein, bei der chronischen Niereninsuffizienz sogar erniedrigt.

Aus diesem Grund sollte das Ausmaß der Proteinurie, ein regelmäßiger Befund beim n.S. als Kriterium herangezogen werden.

In Abhängigkeit zum Verlauf und zur Schwere der Erkrankung treten Änderungen der Lipidfraktionen in einzelnen und untereinander auf.

Liegt ein n.S. mit Hypercholesterinämie vor, so kann diese bereits zu Beginn der Erkrankung nachgewiesen werden. Sie wird begleitet von einer linearen Vermehrung der Phospholipide.

Bei längerem Bestehen des n.S. erfolgt eine Zunahme der Triglyceride, wobei auch das Serum lipamisch wird.

Symptomatischer und regelmäßiger beim n.S. sind Veränderungen der Lipoproteine, wobei sich, dem Krankheitsverlauf entsprechend, ein Lipidmuster aufstellen ließe.

Zu Beginn der Erkrankung zeigt sich eine Erhöhung der beta-LP, im weiteren Verlauf und bei schwerem n.S. überwiegen die prä-beta-LP.

Bei der Niereninsuffizienz sind die Serumlipidveränderungen, Cholesterin und Phospholipide stehen ganz im Hintergrund, die Veränderungen betreffen vornehmlich die Triglyceride, weder im akuten, noch im chronischen Stadium von der Ursache der Azotämie abhängig. Entscheidend ist allein das Ausmaß, wobei auch die Dauer keinen Einfluß hat.

Ein für die Niereninsuffizienz typisches Lipidmuster läßt sich zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht aufstellen, obwohl, verglichen mit dem n.S., vermehrt prä-beta- und α_2 -LP synthetisiert werden.

Gelingt es, die Azotämie zu beseitigen, normalisieren sich auch hier die veränderten Serumlipide.

Trotz vieler Arbeiten, klinischer und experimenteller Art, konnte die Ursache bzw. der Entstehungsmechanismus der Hyperlipoproteinämie noch nicht endgültig geklärt werden. Einige Theorien haben sich jedoch herauskristallisiert und bieten die größte Wahrscheinlichkeit für eine Erklärung:

1. Durch die Hypoproteinämie werden in der Leber vermehrt Proteine synthetisiert, und zwar vorwiegend beta-LP, so daß Cholesterin und Phospholipide erhöht sind, während die Triglyceride unverändert bleiben. Der alpha-LP-Spiegel ist ebenfalls unverändert, weil das entsprechende Apolipoprotein durch die Nieren ausgeschieden wird.

2. Im fortgeschrittenen Stadium mit Azotämie wirkt diese direkt auf die hepatische Proteinsynthese und es werden vermehrt VLDL gebildet. Die Folge ist ein Anstieg des Triglycerid-Spiegels. Ebenso wirkt das Insulin, da es bei Urämie vermehrt ist, auf die endogene Synthese. Zwischen Insulin und Triglyceriden besteht ein enger Zusammenhang.

3. Neben der Synthesesteigerung liegt eine Störung im Transportsystem vor. Als Ursache kommt eine Hemmung der Lipoprotein-Lipase in Frage, da deren Aktivität vermindert ist. Auch ein Mangel an Lipoprotein-Lipase könnte vorliegen, denn sie wird durch die Niere ausgeschieden.

4. Durch den zweiphasigen Verlauf der hepatischen Synthese für Cholesterin, und damit auch für die beta- und alpha-LP, die im fortgeschrittenen Stadium vermindert sind, kommt es zu einer Synthesesteigerung für prä-beta-LP. Die Folge ist eine Zunahme der Triglyceride.

Die Behandlung der Hyperlipidämien auf Grund von Nierenerkrankungen, sie stellen ebenso wie die anderen Hyperlipidämien einen erheblichen Risikofaktor für Arteriosklerose dar, muß individuell erfolgen, da Änderungen der Lipidkonstellation eintreten.

Zunächst muß versucht werden, die Grundkrankheit zu heilen. Gelingt dies, werden sich die veränderten Serumlipide normalisieren. Zeigt sich jedoch kein Therapieerfolg, und bleibt eine Hyperlipidämie bestehen, bildet eine abgestimmte Diätform die Grundlage für die weitere Behandlung. Sie muß ergänzt werden, wenn Diät allein nicht genügt, um die Lipide zu senken, durch spezielle lipidsenkende Medikamente.

Als letzte Konsequenz bietet sich die Dialyse oder die Nierentransplantation an.

TABELLENANHANG

Normalwerte der Serumlipide in mg %
 (wenn nicht anders angegeben)
 unter Berücksichtigung von Alter
 und Geschlecht (58).

Alter	0 - 19	20 - 29	30 - 39	40 - 49	50 - 59
Gesamtcholesterin	120-230	120-240	140-270	150-310	160-330
Triglyceride	10-140	10-140	10-150	10-160	10-190
Phospholipide	155-265	175-300	205-340	185-355	255-380
Gesamtlipide	430 - 750		560 - 970 ¹		
Freie Fettsäuren	0,3 - 0,6 mval/l	(10 - 20)			
prä-beta-LP	130 bei Männern		60 bei Frauen		
beta-LP	440 "	"	390 "	"	
alpha-LP	300 "	"	460 "	"	

Einteilung der Lipoproteine im Serum (58).

Bezeichnung	Elektro- phoretische Wanderung	Dichte	Flotation (S_f^0)	Lipidzusammen- setzung in %	Eiweiß- anteil in %
Chylomikronen	Auftragstelle	bis 0,95	400-10 ⁵	Cho 6 4 89	1
VLDL	alpha ₂ , prä-beta	bis 1,006	20-400	19 18 53	10
LDL	beta	1,006-1,063	0-20	45 23 11	21
HDL	alpha	1,063-1,210	-	18 27 5	50

S_f^0 = Flotationseinheiten nach Svedberg; Cho = Cholesterin;

Pho = Phospholipide; TG = Triglyceride;

VLDL = Lipoproteine sehr niedriger Dichte

LDL = Lipoproteine niedriger Dichte

HDL = Lipoproteine hoher Dichte

Lipidmuster bei primären Hyperlipidämien (Typeneinteilung nach Fredrickson) und bei sekundären Hyperlipidämien.

Typ bzw. Krankheit	TG	Cho	Pho	FFS	Lipoproteine		
					Chylo	beta	prä-beta
I	+++	(+)			+++	(-)	+ -
II	(+)	+++			∅	+++	(+)
III	++	++			∅	++	++
IV	+++	+			∅	(+ -)	+++
V	+++	+			+	(-)	++
n.S. im Anfangsstadium	n	n +	+	n -	∅	n +	n +
n.S. bei Fortschreiten	+++	+++	+++	n -	+	+++	+++
akute Niereninsuffizienz	+++	n -	n	+			
chron. Niereninsuffizienz	+++	(+) -	n	(+) -	∅	(+ -)	+++
während der Dialyse	+++	n	n	(+) -		+++	

Therapieschema bei verschiedenen Hyperlipoproteinämien

Hyperlipo- proteinämie bei:	Eiweiß	KH	Fett	P/S 1,5 bis 2,0	Chol arm.	Steroide Clofibrat	Nikotin säure
Glom.neph.	1,5-2g/kg	-	-	+	+	+	+
Lipoidneph.	1,5-2g/kg	-	-	+	+	+	+
Diab. mell.	bis 1,5g/kg	-	-30cal%	-	(+)	-!	-
Amyloidneph.	1,5-2g/kg	-	-	-	+	-!	+
LED	1,5-2g/kg	-	-	-	+	+	+
akute Niereninsuff.	20-40g/die	-	-	-	(+)	-	-
chron. Niereninsuff.	20-40g/die	bis 2000cal zu gleichen Teilen.		-	(+)	-	-

Literaturverzeichnis

1. ALBERT, S.M. LEEMING, J.M. WIGGER, H.J.
Familial Nephritis, associated with the Nephrotic Syndrome.
Amer.J.Dis.Child. 117, 153, (1969)
2. ANDERSON, G.S.
The Pathogenesis of Diabetic Glomerulosclerosis.
J.Arch.Path. 67, 277, (1954)
3. BAGDADE, J.D.
Uremic Lipemia
Arch.Int.Med. 126, 875, (1970)
4. BAXTER, J.H. GOODMAN, H.L. HAVEL, R.J.
Serum Lipids and Lipoprotein-Alterations in Nephrosis.
J.Clin.Invest. 39, 455, (1960)
5. BERLYNE, G.M. MALLIK, N.P.
Ischaemic Heart Disease as a Complication of the Nephrotic Syndrome
Lancet, August 23, (1963)
6. BIERMANN, E.L.
Abnormalities of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Uremia.
Arch.Int.Med. 126, 790, (1970)
7. BLOOR, W.R.
The Blood Lipids in Nephritis
Amer.J.Physiol. 17, 586, (1917)
8. BOLZANO, K. SANDHOFER, F. SAILER, S. BRAUNSTEINER, H.
Fettsäure- und Triglycerid-Umsatz im Plasma bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom.
9. BOYER, J.L. SCHEIG, R.L.
Inhibition of Postheparin-Lipolytic-Activity in Uremia and its Relationship to Hypertriglyceridemia
Proc. Soc. Exp. Biol. et Med. 134, 603, (1970)

10. BÜRGER,M.
Der Cholesterinhaushalt beim Menschen
Erg.Inn.Med.Kinderheilkunde 34, 583, (1928)
11. DANIELS,W.B.
Plasma Lipoids in Renal Disease
Brit.J.Exp.Path. 6, 283, (1925)
12. DAYSOG,Jr,A. DOBSON,H.L. BRENNAN,J.C.
Renal Glomerular and Vascular Lesions in Prediabetes
and Diabetes mellitus; a Study based on Renal Biopsy.
Ann.Int.Med. 54, 672, (1961)
13. DUBACH,U.C. RECENT,L. HATCH,E. KOCH,M.
Sequence of Development of Hypercholesterolemia and
Hypoproteinemia in Aminonucleoside Nephrosis
Proc.Soc.Exp.Biol. 105, 592, (1960)
14. EDWARDS,K.D.G. PAOLETTI,R.
Hyperlipemia in Experimental Nephrosis and its Control
by Chlorphenoxisobutyrate and Betabenzalbutyrate.
Med.J.Australia 1, 474, (1970)
15. EPSTEIN,A.A.
Über Diabetes albuminuricus, die sogenannte
chronische Nephrose
Arch.Verdaul.-Kr. 44, 31, (1928)
16. FISHBERG,E.H.
The Relations of the Serum Proteins and Lipids on
the Osmotic Pressure.
J.Biol.Chem. 81, 205, (1929)
17. FLEISCHMAYER,R.
Essential Familial Hypercholesterolemia.
in: The Dislipoidoses
Thomas,C.C. Springfield, Illinois 1960
18. GALLI,C. EDWARDS,K.D.G. PAOLETTI,R.
Serumphospholipidalterations and their Control by
Chlorphenoxisobutyrate and Betabenzalbutyrate in
Puromycin Aminonucleodide Induced Nephrotic Syndrome
in the Rat. Life Science, 9, 523, (1970)

19. GITLIN, D. CORNWELL, D.G. NAKASATO, D. ONCLEY, J.L.
HUGHES, Jr, W.L. JANEWAY, C.A.
Studies on the Metabolism of Plasma Proteins on the
Nephrotic Syndrome. II. The Lipoproteins
J.Clin.Invest. 37, 172, (1958)
20. GOFMAN, J.W. RUBIN, L. Mc GINLEY, J.P. JONES, H.B.
Hyperlipoproteinemia
Amer.J.Med. 17, 514, (1954)
21. HARTMANN, G. WYSS, F.
Die Hyperlipidämien in Klinik und Praxis
Huber, Bern-Stuttgart-Wien, 1970
22. HEYMAN, W. CLARK, F.
Pathogenesis of the Nephrotic Hyperlipemia
J.Dis.Child. 70, 74, (1945)
23. HEYMAN, W. NASH, G. GILKEY, C. LEWIS, M.
Studies in the Causal Role of the Hypoalbuminemia
in Experimental Nephrotic Hyperlipemia
J.Clin.Invest. 37, 808, (1958)
24. HOPPER, Jr, J. RYAN, P. LEE, J.C. ROSENAU, W.
Lipoidnephrosis in 31 Adult Patients: Renal Biopsy
Study by Light-, Electron- and Fluorescence
Microscopy with Experience in Treatment.
Medicine, 49, 321, (1970)
25. IRSIGLER, K. MENGELE, K.
Glucoseutilisation und Serumlipide bei
chronischer Niereninsuffizienz
Wien.Klin.Wschr. 80, 38, 711, (1968)
26. JENSEN, H.
Plasma Protein and Lipid Pattern in the Nephrotic
Syndrome
Acta.Med.Scand. 182, 465, (1967)
27. JOHNSON, G.C. BAUER, F.C. HIRSCH, E.F. CARBONARO, L.
Lipemia of Rabbits Following Unilateral Occlusion
of Renal Vessels
Arch.Path. 52, 115, (1951)

28. JOHNSON, S.
Retinopathy and Nephropathy in Diabetes mellitus.
Comparison of Two Forms of Treatment.
Diabetes, 9, 1, (1960)
29. KANNEL, W.B. BANER, E.J. DAWBER, T.R. Mc NAMARRA, P.M.
The Framingham Study
Circulat. 35, 734, (1967)
30. KATTERMANN, R. REUTTER, W. DECKER, K.
Über die Cholesterinsynthese bei der Aminonucleosid-
Nephrose der Ratte.
Klin.Wschr. 43, 393, (1965)
31. KLAHR, S. TRIPATHY, K. BOLANOS, O.
Qualitative and Quantitative Analysis of Urinary
Lipids in the Nephrotic Syndrome
J.Clin.Invest. 46, 1475, (1967)
32. LAIPPLY, T.C. EITZEN, O. DUTRA, F.R.
Intercapillary Glomerulosclerosis
Arch.Int.Med. 74, 354, (1944)
33. LAMM, D. BIRNBAUM, M. FRITZSCH, W. NEUMANN, H.
Seltene Nierenerkrankungen in der Schwangerschaft.
Zbl.Gyn. 89, 1471, (1967)
34. LAMY, M. JAMMET, M.L. AJJAN, N.
Soixante-trois Cas de Nephrose Lipoidique Observes
au Cours de Vingt Dernieres Annes.
Ann.Ped. 41, 2434, 606, (1965)
35. LEWIS, L.A. PAGE, I.H.
Electrophoretic and Ultracentrifugal Analysis of
Serum Lipoproteins of Normal, Nephrotic and
Hypertensive Persons
Circulat. 7, 707, (1953)
36. LINDSAY, S.
Primary Systemic Amyloidosis with Nephrosis
Amer.J.Med. 4, 765, (1948)

37. LOEWENTHAL, K.
Zur Frage der Lipoidnephrose
Virchows Arch.Path.Anat. 261, 109, (1926)
38. LOSOWSKY, M.S. KENWARD, D.H.
Lipid Metabolism in Acute and Chronic Renal Failure
J.Lab.Med. 71, 736, (1968)
39. MAHALLAWAY, M.N.E. SABOUR, M.S.
Etiological Factors in Diabetic Nephropathy
J.Am.Med.Ass. 173, 1783, (1960)
40. MARBLE, A. WILSON, J.L. ROOT, H.F.
Diabetic Nephropathy: A Clinical Syndrome
Trans.Ass.Amer.Phycns. 64, 353, (1951)
41. MARSH, J.B. DRABKIN, D.L.
Experimental Reconstruction of Metabolic Pattern of
Lipid Nephrosis: Key Role of Hepatic Protein-
Synthesis in Hyperlipemia
Metabolism, 9, 946, (1960)
42. Mc KENZIE, I.F.C. NESTEL, P.J.
Studies on the Turnover of Triglyceride and Esterified
Cholesterol in Subjects with Nephrotic Syndrome
J.Clin.Invest. 47, 1685, (1968)
43. MUEHRCKE, R.C. KARK, R.M. PIRANI, C.L. POLLAK, V.E.
STECK, I.E.
Histological and Chemical Evolutions of Lupus
Nephritis
Ann.Rheum.Dis. 14, 371, (1955)
44. MUNK, F.
Ein Fall von Lipoidnephrose
Klin.Wschr. 4, 328, (1925)
45. NIKKILÄ, E. HASHTI, E.
On the Mechanism of Heparin-Induced Lipemia Clearing
Reaction.
Acta.Chem.Scand. 8, 363, (1954)

46. NYE, W. H. R. WATERHOUSE, C.
The Phosphatides of Human Plasma. II. Abnormalities
Encountered in the Nephrotic Syndrome
J.Clin.Invest. 40, 1202, (1961)
47. PABST, K. BAUM, P.
Beitrag zur Klinik und Therapie des Nephrotischen
Syndroms bei chronischer Nephritis.
Med.Klin. 59, 9, (1964)
48. PAGE, I. H. KIRK, E. van SLYKE, D. D.
Plasma Lipids in Chronic Hemorrhagic Nephritis
J.Clin.Invest. 15, 101, (1936)
49. PETERS, J. P. MAN, E. B.
The Interrelationships of Serum Lipids in Patients
with Diseases of the Kidney.
J.Clin.Invest. 22, 721, (1943)
50. PETZOLD, F. A.
Untersuchungen zur Hyperlipidämie beim Nephrotischen
Syndrom.
Klin.Wschr. 37, 132, (1959)
51. PETZOLD, F. A.
Lipide und Lipoproteine im Blutplasma
Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1961
52. POPJAK, G. Mc CARTHY, E. F.
Osmotic Pressure of "Defatted" Human Serum
Biochem.J. 37, 702, (1943)
53. REUBI, F. FANKHAUSER, S.
Le Metabolism des Proteins et des Lipides au cours
du Syndrome Nephrotique.
Masson, Paris, 1963
54. ROBBINS, J. RALL, J. E. PETERMANN, M. L.
Thyroxin-Binding by Serum and Urinoproteins in
Nephrosis
J.Clin.Invest. 36, 1333, (1957)

55. ROSENMAN, R.H. SMITH, M.K.
A Study of the Relationship between the Concentration
of Albumin and Lipids in the Plasma of Experimentally
Nephrotic Rats.
Amer.J.Physiol. 191, 40, (1957)
56. SAFFRAN, J. KALANT, N.
Mechanisms of Hyperlipemia in Experimental Nephrosis
J.Clin.Invest. 38, 1717, (1959)
57. SARRE, H. KLUTHE, R.
Das Nephrotische Syndrom in: Handbuch der Inneren
Medizin. Band VIII, Nierenkrankheiten
Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968
58. SCHWANDT, P.
Die Hyperlipoproteinämien: Bedeutung, Diagnose,
Therapie.
Internist, 12, 481, (1971)
59. SCHWANDT, P.
Diagnostik und Therapie der Hyperlipidämien
Sonderdruck aus "Forum des Praktischen Arztes"
Heft 10, Oktober 1971, 10. Jahrgang
60. SCHWARZ, H. KOHN, J.L.
Lipoid Nephrosis. A Clinical and Pathologic Study
Based on Fifteen Years' Observation with Special
Reference to Prognosis
Amer.J.Dis.Child. 49, 577, (1935)
61. SHAFRIR, E.
Partition of Unesterified Fatty Acids in Normal
and Nephrotic Syndrome and its Effect on Serum
Electrophoretic Pattern.
J.Clin.Invest. 37, 1775, (1958)
62. SHEARN, M.A.
Normal Cholesterol Value in Nephrosis
Amer.J.Med. 36, 250, (1964)

63. SODHI, H.S. KALANT, N.
Hyperlipemia of Antiserumnephrosis
I. Rate of Synthesis of Plasma Cholesterol
Metabolism, 12, 404, (1963)
64. SOFFER, L.J. SOUTHCEN, A.L. WEINER, H.E. WOLF, R.L.
Renal Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus.
A Clinical and Pathologic Study of Ninety Cases.
Ann.Int.Med. 54, 215, (1961)
65. STEINER, A. DOMANSKI, B.
Serum Cholesterol and Atherosclerosis in
Chronic Glomerulo-Nephritis
Amer.J.Med.Sci. 204, 79, (1942)
66. STEPP, W.
Über den Cholesteringehalt des Blutes bei verschiedenen Formen der Bright'schen Krankheit.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 127, 439, (1918)
67. STUDD, J.W.W. BLAINEY, J.D.
Pregnancy and the Nephrotic Syndrome
Brit.Med.J. 1, 276, (1969)
68. SURA, V.V. TAREEVA, I.E. ENGELHARDT, T.I.
Nephrotic Syndrome in Systemic Lupus Erythematosus
Ter.ARKH. 38, 95, (1966)
69. THOMAS, E.M. ROSENBLUM, A.H. LANDER, H.B. FISCHER, R.
Relationship between Blood Lipids and Blood Protein
Levels in the Nephrotic Syndrome
Amer.J.Dis.Child. 81, 207, (1951)
70. TSALTAS, T.T. FRIEDMAN, E.A.
Plasma Lipid Studies of Uremic Patients During
Hemodialysis.
Am.J.Clin.Nutr. 21, 430, (1968)
71. YAMAUCHI, H. ROONEY, P. HOPPER, J.
Nephrotic State as the Chief Manifestation of
Systemic Lupus Erythematosus
Ann.Int.Med. 57, 981, (1962)

72. YAMAUCHI, H. CHEU, D. ROONEY, P. HOPPER, J.
Renal Lesions Induced by Aminonucleoside in Dog.
Arch.Path. 77, 20, (1964)
73. ZEYER, J. RIEDMATTEN, J. J. FANKHAUSER, S.
Freie Fettsäuren und Schilddrüsenfunktion
bei chronischen Nierenerkrankungen
Acta.Med.Helv. 31, 557, (1964)

Lebenslauf

Ich, Harald Nitz, wurde am 9.3.1942 als einziger Sohn des Facharztes für Chirurgie Dr. Helmut Nitz und seiner Ehefrau Alice, geb. König, in Litzmannstadt/Polen geboren.

Von 1948 bis 1952 besuchte ich in Wunsiedel/Ofr. die Volksschule, anschließend bis 1954 die Oberrealschule.

Ab 1954 besuchte ich die Gisela-Oberrealschule in München, an der ich im Juli 1962 das Abitur bestand.

Von 1962 bis 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab.

Im Sommersemester 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilian-Universität zu München, wo ich nach der naturwissenschaftlichen Vorprüfung und der ärztlichen Vorprüfung im Dezember 1970 die ärztliche Prüfung ablegte.

Während meiner Medizinalassistentenzeit war ich vom 1.1. 1971 bis 30.6.1971 an der I. Med. Uni. Klinik, und vom 1.8.1971 bis 31.1.1972 an der Chirurgischen Privatklinik München/Bogenhausen tätig.

Seit 1.6.1972 arbeite ich als Assistenzarzt auf der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses in Leutkirch/Allgäu, nachdem mir am 10.3.1972 die Approbation als Arzt erteilt worden war.

